



Universidad de Chile

Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas

Departamento de Ciencias y Tecnología Farmacéuticas

DESARROLLO PRELIMINAR DE DOS FORMULACIONES DE PLAGUICIDAS

UNIDAD DE PRÁCTICA PROLONGADA PARA OPTAR AL TÍTULO PROFESIONAL DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO

PABLO JOSÉ LIZAMA MARTÍNEZ

PROFESOR SUPERVISOR
M.Sc. Q.F. Edda Costa Castro
Depto. Cs. y Tecnología Farmacéuticas
Universidad de Chile

MONITOR DE PRÁCTICA
Q.F. Jorge Salamanca
Investigación y Desarrollo
Laboratorio Virbac-Centrovet

Santiago de Chile

2015

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE GENERAL.....	III
ÍNDICE DE TABLAS	VI
ÍNDICE DE FIGURAS	VII
1.- INTRODUCCIÓN	1
1.1.- Necesidad de formulación de plaguicidas en Chile	2
1.2.- Situación de plaguicidas en Chile.....	3
1.3.- Elección de formas farmacéuticas plaguicidas	5
1.3.1.1.- Mecanismo de acción del diflubenzurón	5
1.3.1.2.- Mecanismo de acción del azametifos	6
1.3.1.3.- Concentrados dispersables	7
1.3.1.4.- Polvos humectables	8
1.4.- Excipientes	8
1.4.1.1.- Poloxámero 188	8
1.4.1.2.- Sales de ácido lignosulfónico	9
1.5.- Especificaciones de las formulaciones desarrolladas	10
1.6.- Estudios preliminares de estabilidad	10
2.- OBJETIVOS	13
2.1.- Objetivo general.....	13
2.2.- Objetivos específicos	13
3.- MATERIALES Y MÉTODOS	14
3.1.- Materiales	14
3.2.- Metodología del diflubenzurón	15
3.2.1.1.- Desarrollo de una forma farmacéutica para diflubenzurón	15
3.2.1.2.- Estabilidad de la dispersión.....	15
3.2.1.3.- Prueba de suspensibilidad del diflubenzurón	16
3.2.1.4.- Tamizado húmedo	16

3.2.1.5.- Rango de pH.....	17
3.2.1.6.- Prueba del aspersor.....	17
3.2.1.7.- Persistencia de la espuma.....	17
3.2.1.8.- Controles de calidad del diflubenzurón.....	18
3.2.1.9.- Estudios preliminares de estabilidad del diflubenzurón.....	18
3.3.- Metodología del azametifos.....	19
3.3.1.1.- Elaboración de una forma farmacéutica de azametifos.....	19
3.3.1.2.- Prueba de solubilidad de envase primario.....	19
3.3.1.3.- Tamizado húmedo.....	20
3.3.1.4.- Suspensibilidad del azametifos.....	20
3.3.1.5.- Humectabilidad.....	21
3.3.1.6.- Persistencia de la espuma.....	21
3.3.1.7.- Contenido de agua.....	21
3.3.1.8.- Rango de pH.....	21
3.3.1.9.- Control de calidad del azametifos.....	22
3.3.1.1.0.- Estudios preliminares de estabilidad del azametifos.....	22
4.- DESARROLLO DE PRODUCTOS PLAGUICIDAS.....	23
4.1.- Desarrollo de diflubenzurón.....	23
4.1.1.1.- Formulación de diflubenzurón 10%.....	24
4.1.1.2.- Prueba de dilución.....	25
4.1.1.3.- Prueba del aspersor.....	26
4.1.1.4.- <i>Batch</i> de diflubenzurón 10%.....	26
4.1.1.5.- Estudio preliminar de estabilidad de diflubenzurón 10%.....	27
4.2.- Desarrollo de azametifos.....	28
4.2.1.1.- Formulación de azametifos 50%.....	28
4.2.1.2.- Comparación entre referencia y formulaciones elaboradas.....	30
4.2.1.3.- Evaluación de especificaciones en nuevas formulaciones.....	30
4.2.1.4.- <i>Batch</i> de azametifos 50%.....	32

4.2.1.5.- Prueba de solubilidad en envase primario.....	32
4.2.1.6.- Estudio preliminar de estabilidad de azametifos 50%.....	33
5.- RESULTADOS	34
5.1.- Resultados de diflubenzurón 10%.....	34
5.1.1.1.- Controles de calidad del diflubenzurón.....	37
5.1.1.2.- Persistencia de la espuma, rango de pH y tamizado húmedo	37
5.1.1.3.- Estabilidad de la dispersión.....	38
5.1.1.4.- Suspensibilidad	39
5.1.1.5.- Estudio preliminar de estabilidad de diflubenzurón.....	40
5.2.- Resultados de azametifos 50%.....	41
5.2.1.1.- Controles de calidad y resultados de especificaciones.....	48
5.2.1.2.- Suspensibilidad	50
5.2.1.3.- Estudio preliminar de estabilidad de azametifos.....	51
6.- DISCUSIÓN.....	52
7.- CONCLUSIONES	55
8.- BIBLIOGRAFÍA.....	57
9.- ANEXOS.....	61
I. Condiciones de almacenamiento de estudios de estabilidad establecidos por el ISP.....	62
II. Ecuación utilizada para determinar el contenido de agua.....	62
III. Cálculos suspensibilidad de diflubenzurón.....	63
IV. Cálculos suspensibilidad de azametifos.....	65
V. Concentración de diflubenzurón en los tiempos de 0, 45, 90 minutos	66
VI. Análisis de diflubenzurón en tiempo 0	67
VII. Análisis diflubenzurón 50°C ±2°C por 4 semanas.....	67
VIII. Análisis diflubenzurón 40°C ±2°C por 8 semanas.....	67
IX. Concentración fórmula 1, 2 y referencia a los 30 minutos	68
X. Protocolo prueba de eficacia azametifos 50%.....	68

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla N° 1 Tolerancia de diferencia en la valoración	11
Tabla N° 2 Fórmulas con tensioactivos no iónicos	24
Tabla N° 3 Composición de polvos mojables	29
Tabla N° 4 Evaluación de solventes.....	34
Tabla N° 5 Fórmulas que contienen dispersantes y emulgentes.....	35
Tabla N° 6 Densidad, pH y dilución de las fórmulas A, B, C, D, E y blanco.....	36
Tabla N° 7 Formulaciones 1, 2 y 3 del <i>batch</i> realizado.....	36
Tabla N° 8 Parámetros físicos iniciales	37
Tabla N° 9 Resultado especificaciones diflubenzurón 10%.....	38
Tabla N° 10 Características físicas de formulaciones en EE.....	41
Tabla N° 11 Formulaciones azametifos lote preliminar.....	42
Tabla N° 12 Estabilidad 40°C±2°C por 8 semanas versus tiempo 0.....	42
Tabla N° 13 Resumen de resultados fórmula 1 versus referencia.....	44
Tabla N° 14 Formulaciones A, B y C presentan lignosulfonatos.....	44
Tabla N° 15 Resumen de especificaciones A, B, C y referencia	45
Tabla N° 16 Nuevas formulaciones basadas en la fórmula B.....	46
Tabla N° 17 Resumen de especificaciones D, E, F y Referencia	47
Tabla N° 18 Fórmulas 1 y 2 Azametifos 50% <i>batch</i>	47
Tabla N° 19 Características bolsas hidrosolubles evaluadas	48
Tabla N° 20 Parámetros físicos iniciales fórmulas 1, 2 en tiempo cero	49
Tabla N° 21 Resumen especificaciones azametifos 50%.....	49

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura N° 1 Estructura molecular diflubenzurón	6
Figura N° 2 Estructura molecular azametifos	7
Figura N° 3 Cilindro de suspendibilidad unido a Kitasato	16
Figura N° 4 Izquierda, dispersión fórmula A, derecha dilución fórmula A	25
Figura N° 5 100mL de las formulaciones 1,2 y 3 del batch realizado	26
Figura N° 6 Izquierda, mortero con carrier, derecha materias primas.....	31
Figura N° 7 Izquierda, bolsa hidrosoluble y envase metálico	33
Figura N° 8 Estabilidad de la dispersión diflubenzurón 10%.....	39
Figura N° 9 Suspendibilidad diflubenzurón 10%.....	40
Figura N° 10 Concentración a tiempo 0 Vs estabilidad 40° y 50° C.....	40
Figura N° 11 Izquierda, bolsa proveedor 1, derecha, bolsa proveedor 2	48
Figura N° 12 Promedios de suspendibilidad formulas 1, 2 y referencia	50
Figura N° 13 Bolsas de 0,1g de azametifos	69